Thèse présentée pour le doctorat de l'Université de Strasbourg
(MENTION : MÉDECINE)

ANNÉE 1923 N° 1

# THÈSE

PRÉSENTÉE POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

VOUKACHINE VOUTCHKOVITCH

## Contribution à l'étude de l'action du sulfate de spartéine sur le coeur isolé de la grenouille

STRASBOURG
IMPRIMERIE ALSACIENNE
1923

Thèse présentée pour le doctorat de l'Université de Strasbourg
(MENTION : MÉDECINE)

ANNÉE 1923 N° 1

# THÈSE

PRÉSENTÉE POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

VOUKACHINE VOUTCHKOVITCH

## Contribution à l'étude de l'action du sulfate de spartéine sur le coeur isolé de la grenouille

STRASBOURG
IMPRIMERIE ALSACIENNE
1923

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

| | |
|---|---|
| *Doyen* | MM. WEISS O. ✻ ✪ I. |
| *Assesseur* | CHAVIGNY O. ✻ ✪ I. |

*Professeurs*

| | |
|---|---|
| Embryologie | ANCEL ✻ ✪ I. |
| Anatomie | FORSTER ✪ A. |
| Histologie | BOUIN ✻ ✪ I. |
| Physiologie | N . . . |
| Physique biologique | WEISS O. ✻ ✪ I. |
| Chimie biologique | NICLOUX ✪ I. |
| Anatomie pathologique | MASSON ✪ A. |
| Pharmacologie, Médecine expérimentale | AMBARD ✪ A. |
| Hygiène, Bactériologie | BORREL O. ✻ ✪ I. |
| Médecine légale | CHAVIGNY O. ✻ ✪ I. |
| Clinique médicale | BARD O. ✻ ✪ I.<br>BLUM Léon ✻ ✪ A. |
| Clinique chirurgicale | SENCERT O. ✻ ✪ I.<br>STOLZ ✻ ✪ A. |
| Clinique ophtalmologique | DUVERGER ✪ A. |
| Clinique dermatologique | PAUTRIER ✻ ✪ A. |
| Clinique psychiatrique | PFERSDORFF ✪ A. |
| Clinique neurologique | BARRÉ ✻ ✪ A. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | N . . . |
| Clinique gynécologique et accouchement | SCHICKELÉ ✪ A. |

*Chargés de cours*

MM. ARON Max ✪ A.
BELLOCQ ✪ A.
BLUM (Paul) ✻ ✪ I.
CANUYT
GELMA ✪ A.
GÉRY ✪ A.
BOËZ
GUNSETT ✪ A.
HANNS ✻ ✪ A.
HUGEL ✪ A.
KELLER ✪ A.
LICKTEIG ✪ A.
WEILL ✪ A.
REEB ✪ A.
ROHMER ✪ A.
SCHAEFFER ✪ A.
SCHWARTZ ✪ A.
VAUCHER ✪ A.
FONTES

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME ET A MON FILS

A MA SŒUR ET A MON FRÈRE

A Monsieur le Docteur SCHWARTZ

Chargé de cours de Pharmacologie
Palmes Académiques

à qui je dois l'idée de ce travail et auquel je reste profondément reconnaissant pour la bienveillance avec laquelle il m'a aidé à le réaliser.

A Monsieur KOSTA PETROVITCH

Directeur de l'Office Scolaire Serbe à Paris
Officier de la Légion d'honneur

En témoignage de ma vive reconnaissance pour l'intérêt qu'il a témoigné à mon égard, pendant mes études en France.

A Monsieur FRANÇOIS GROZA

Professeur de Gymnase

En faible témoignage de profonde reconnaissance.

A mon Président de Thèse
Monsieur le Professeur AMBARD

Palmes Académiques

# INTRODUCTION

La spartéine est un alcaloïde qui a été introduit en thérapeutique cardiaque par Germain Sée sur les conseils du physiologiste Laborde. L'autorité de Sée était telle que malgré les objections de nombreux auteurs, basées sur des insuccès notoires, l'usage de la spartéine ne tarda pas à se répandre parmi les médecins. Aujourd'hui elle figure dans la plupart des traités de thérapeutique au même rang que la digitale.

Une vive attaque a été dirigée récemment contre la spartéine par trois cliniciens de Lille, MM. Minet, Legrand et Bulteau. Ces auteurs contestent toute action favorable de la spartéine sur le cœur et signalent les dangers que comporte son application. Le travail des cliniciens lillois ayant remis à l'ordre du jour la question, un peu délaissée ces derniers temps, de la valeur thérapeutique de la spartéine, nous avons désiré nous faire une opinion personnelle sur l'action que cet alcaloïde exerce sur le muscle cardiaque. Nous avons fait dans ce but les expériences sur le cœur isolé de la grenouille qui font l'objet du présent travail. Toutes nos expériences ont été faites dans le laboratoire de l'institut de médecine expérimentale et de pharmacologie de la faculté de médecine de Strasbourg, dirigé par M. le professeur Ambard, sous la direction de M. le docteur Schwartz, chargé de cours de pharmacologie. Nous tenons à lui exprimer ici toute notre gratitude pour l'aide qu'il nous a accordée et sans laquelle nous n'aurions pas pu mener nos recherches à bonne fin.

Nous faisons précéder l'exposé de nos recherches personnelles d'un aperçu sur les principaux travaux expérimentaux anciens et récents consacrés à la pharmacodynamie de la spartéine. Nous nous sommes appliqués à n'en dégager que les faits, en négligeant les interprétations dont ils ont été l'objet de la part des différents auteurs. Nous verrons que ces faits sont presque tous défavorables à la spartéine.

Mais rappelons tout d'abord quelques données fondamentales concernant la pharmacognosie et la chimie de la spartéine.

## Pharmacognosie
### de la spartéine

Nous suivrons dans ce chapitre l'excellent exposé que donne Legris dans sa thèse : Le spartium scoparium, vulgairement nommé genêt à balais cytisus scoparius, a servi à un genre décrit par les botanistes modernes sous le nom de sorothamnus, spartéine vulgaris, spartéine scoporius. Il appartient à la tribu des genistées qui sont des légumineuses papillionacées. On le rencontre en Europe, dans les régions tempérées, dans les contrées méditerranéennes de l'Asie et de l'Afrique. Il croît en abondance dans les bois, les lieux incultes, les bruyères et surtout dans les terrains siliceux. C'est un arbrisseau de un à deux mètres de hauteur, non épineux, à feuilles alternes, les inférieures pétiolées, trifoliolées, les supérieures sessiles, unifoliolées, les unes et les autres pubescentes, soyeuses sur les deux faces. Ses rameaux sont très nombreux, droits, effilés, sillonnés. Ses fleurs, d'un beau jaune d'or, sont réunies sur un axe commun, figurant une sorte de grappe terminale en groupes définis. Son fruit est une gousse très velue sur les bords, et renferme un petit nombre de graines.

Les bestiaux recherchent les fleurs, les fruits et les jeunes pousses. Dans le midi, les rameaux, toujours verts, constituent un bon pâturage pour les moutons pendant l'hiver. Les graines prises en trop grande quantité par ces animaux, déterminent chez eux de l'hématurie connue sous le nom de genestade. Dans la médecine populaire vétérinaire, on administre en infusion du genêt aux animaux qui ont des tranchées, et en particulier au cheval. Dans certains pays, on confit les boutons en guise de câpres. Les branches, généralement utilisées pour faire des balais, servent aussi à faire des cordes, des tissus grossiers.

---

## Chimie
### de la spartéine

En 1851 Stenhouse, analysant le spartium scoparium, isola deux principes différents : 1° la spartéine, un alcaloïde ; 2° la scoparine, un glycoside.

#### *Procédés d'extraction de l'alcaloïde*

1° Stenhouse. On fait bouillir le spartium scoparium dans de l'eau et l'on évapore la décoction; par le refroidissement, le résidu se prend en

une gelée brune verdâtre, composée d'une matière colorante jaune (de scoparine, de chlorophyle et de spartéine). On reprend cette gelée par de l'eau bouillante aiguisée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique ; le chlorophyle et la matière colorante se précipitent de nouveau par le refroidissement, tandis que la spartéine reste dans des eaux-mères acides. On concentre celles-ci et on distille avec un excès de carbonate de sodium, tant que le produit qui passe possède une saveur amère. On sature le liquide distillé par du sel marin et l'on rectifie l'huile alcaline qui se sépare.

2o Mills. La plante est épuisée par de l'eau faiblement acidulée par de l'acide sulfurique. La liqueur aqueuse est traitée par du carbonate de soude et est distillée. La spartéine, mélangée à d'autres bases et à un peu d'ammoniaque, est entraînée par la vapeur d'eau. Le liquide distillé et saturé de sel marin abandonne une huile qui renferme la spartéine. Celle-ci est purifiée par la distillation dans le vide; on recueille les parties qui passent vers 180o sous 20 mm.

3o Würtz. Les feuilles du spartium scoparium desséchées et réduites en poudre grossière, sont épuisées par de l'alcool à 60°. La liqueur alcoolique filtrée est distillée et on reprend le résidu par une solution étendue d'acide sulfurique. La solution de sulfate de spartéine impure ainsi obtenue, est décomposée par du carbonate de potasse, puis agitée avec du chloroforme qui s'empare de l'alcaloïde. Le chloroforme est de nouveau agité avec de l'acide sulfurique étendu et la liqueur acide que l'on obtient, concentrée à l'abri de l'air et de la lumière, donne des cristaux de sulfate de spartéine pur. Par décomposition de ce sulfate par du carbonate de potasse on obtient la spartéine.

La spartéine est une huile incolore. Elle bout à 180o. Son odeur rappelle celle de l'aniline; elle possède une saveur très amère et brunit à l'air en prenant une consistance plus épaisse. L'eau ne la dissout que très peu. Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, insoluble dans la benzine et les huiles de pétrole.

Nous avons employé pour nos expériences du sulfate de spartéine provenant de la collection de l'Institut de Pharmocologie de Strasbourg. Ce sel est obtenu en mettant en contact l'alcaloïde avec un excès d'acide sulfurique. Il se cristallise très facilement et se présente sous forme de gros rhomboèdres.

---

## Effets physiologiques du sulfate de spartéine

### *Action générale*

L'action générale de la spartéine est voisine de celle de la nicotine et de la coniine. C'est Fick qui, en 1873, a mis pour la première fois ce fait en évidence.

L'auteur a employé le chlorhydrate de spartéine préparé d'après Mills (solution à 2 %) à la dose de 4 à 6 milligr.

L'étude des symptômes d'intoxication lui a permis de constater sur la grenouille les faits suivants : Dix minutes après l'injection de l'alcaloïde l'animal ne fait plus de mouvements spontanés. Il paraît être très fatigué, et reste sur le dos en ne faisant aucun mouvement. L'excitabilité réflexe est

conservée au début, car l'excitation mécanique d'une patte est suivie d'un mouvement. Mais lentement l'excitabilité réflexe s'affaiblit et la moelle se paralyse progressivement. Finalement, au bout de quarante minutes environ, les mouvements respiratoires cessent et la grenouille reste étendue comme morte.

A ce moment l'excitation électrique des nerfs moteurs n'est plus suivie d'une contraction musculaire, alors que l'excitabilité directe de la musculature est conservée. La spartéine exerce par conséquent une action curarisante sur les terminaisons des nerfs moteurs

En résumé, la spartéine est un dépresseur du système nerveux central et périphérique.

Sur les mammifères Fick a constaté, avec des doses de 5 à 7 centigr., de la somnolence et de l'inertie; avec des doses de 15 à 20 centigr la somnolence et la lenteur des mouvements sont plus accentuées et de l'incoordination dans les mouvements s'y ajoute. Souvent l'animal meurt au milieu de convulsions avec émission d'urine et de matières fécales. La mort est provoquée par l'arrêt de la respiration.

Ces actions générales sur les animaux à sang froid et à sang chaud rappelle entièrement celles de la coniine.

---

## Action du sulfate de spartéine sur le cœur

### A. *Cœur de la grenouille*

Fick a étudié l'action de la spartéine sur le cœur de la grenouille mis a nu, après avoir préparé le pneumogastrique: il a injecté 4 à 6 milligrammes de chlorhydrate de spartéine et observé les faits suivants :

1° Un ralentissement des pulsations cardiaques qui va en s'accentuant dans les 2 premières heures consécutives à l'injection, au bout desquelles la fréquence des battements n'a plus atteint que les $^2/_3$ du rythme initial.

2° Une diminution de la systole et de la diastole.

3° Une diminution rapide de l'excitabilité du pneumogastrique. Celle-ci se manifeste déjà avec des doses qui ne paraissent pas encore altérer sensiblement le fonctionnement du cœur. Le tronc du nerf étant inexitable la muscarine qui excite les terminaisons du pneumogastrique et arrête le cœur en diastole, agit cependant encore.

On peut donc admettre que, comme la nicotine, la spartéine paralyse d'abord les relais ganglionnaires intercalés sur le parcours du pneumogastrique.

Plus tard les terminaisons du nerf se paralysent également et la muscarine n'agit plus. La spartéine, à un stade plus avancé de l'intoxitation, se comporte par conséquent comme l'atropine.

Laborde a observé chez la grenouille après l'injection de sulfate de spartéine (la dose n'est pas indiquée) un ralentissement du cœur avec augmentation de l'amplitude du pouls. Le phenomène a persisté pendant trois jours. Les battements ont été enregistrés avec la pince cardiaque de Marey. Les graphiques n'ont pas été communiqués.

Griffe a également opéré avec la pince de Marey sur le cœur de la grenouille mis à nu et a toujours constaté un ralentissement prononcé des battements du cœur.

Voici les résultats d'un de ses essais :

Injection de 0,001 de sulfate de spartéine à 9 h. du matin. Battements du cœur avant l'injection 31—33 par minute. Environ une heure après l'injection le rythme commence à se ralentir en diminuant presque régulièrement d'une pulsation par minute: à 11 h. 30 il n'est plus que de 25; à 2 h. de l'après-midi les contractions sont très ralenties, 14—10—7 par minute. En dernière ligne, l'arrêt diastolique du ventricule se fait d'une manière très marquée, l'oreillette continuant cependant à se contracter.

Griffe a ajouté qu'avec de petites doses de poison une accélération précède le ralentissement qui, avec des doses plus fortes (0,005-0,01), se produit d'emblée. Dans ses essais la diastole était toujours allongée sans augmentation de la systole.

Dans une deuxième série d'expériences, Griffe a étudié l'action de la spartéine sur le cœur, en pratiquant une circulation artificielle avec une solution de chlorure de sodium à 0,75 %.

Voici, à titre d'exemple, le résultat d'une de ses expériences :

Le cœur est mis à nu, une canule introduite dans la veine cave inférieure une autre dans l'aorte, puis la canule inférieure est mise en communication avec un récipient renfermant le liquide destiné à entretenir la circulation artificielle. La spartéine est injectée goutte à goutte dans le tube en caoutchouc qui relie la canule afférante au réservoir, ou bien directement dans celui-ci.

Résultats :

Avant l'expérience la fréquence des battements est de 23 et 24 par minute. Une solution de spartéine est mise dans l'appareil, le nombre des battements tombe immédiatement à 21 puis à 18, puis à 16 avec irrégularité dans la hauteur de la systole qui devient bientôt si faible que les contractions ne sont pour ainsi dire plus marquées sur les tracés, le cœur demeurant en diastole presque complète. En abaissant alors l'entonnoir pour diminuer la pression intracardiaque, les battements reprennent plus énergiquement, mais toujours ralentis, 18, puis 16, puis 14 contractions, puis arrêt diastolique.

Garand, avec une technique différente, observe des effets analogues. Le cœur est mis à nu, une canule est introduite par l'aorte à travers les valvules sigmoïdes, puis reliée à un manomètre. Les pinces appliquées sur les veines caves empêchent l'arrivée du sang au cœur. La spartéine est déposée sur le ventricule et les variations de pression dans le manomètre sont enregistrées graphiquement.

Expérience :

3 h. 15 : Avant application du poison. Contraction du cœur (C) = 15 en 30 secondes. Amplitude de la systole (A) = 6 mill. 5. La hauteur au dessus de la ligne du zéro (H) est de 7 mill. 5 dans le cœur.

3 h. 23: C = 10. A = 8 mill. H = 5 mill. 5
3 h. 34: C = 13. A = 5 mill. 5. H = 6 mill.

Après un cours ralentissement, le cœur a repris sa marche presque normale : à 3 h. 37 on dépose sur le muscle une nouvelle dose d'un ½ milligramme.

C = 12. A = 4 mill. 5. H = 6 mill.
3 h. 45: C = 8. A = 7 mill. H = 4 mill.
4 h.: C = 6. A = 6 mill. H = 1 mill.

Le tracé se termine par une ligne ondulée. Les contractions du cœur vont en s'affaiblissant: une heure et quart après le début de l'expérience, la systole est à peine sensible. Nous retiendrons de cette expérience:

1° L'action à peu près nulle d'une dose d'un demi-milligramme.

2° Les effets rapidement produits par une nouvelle dose d'un demi-milligramme.

Ces effets sont: *a)* le ralentissement considérable des battements qui passent de 13 à 6 en 6 minutes; *b)* l'abaissement de la ligne des minima. Cette ligne représente la pression supportée par le cœur en diastole, sa pression constante. Située à 6 mill. au dessus de la ligne de zéro avant l'application de la seconde dose, elle tombe 26 minutes après à 1 millimètre.

*c)* L'augmentation de l'amplitude des battements, proportionnelle au ralentissement, dans une première période. De 5 mill. 5 la hauteur des systoles passe à 7 mill.

*d)* L'affaiblissement progressif et rapide du cœur dans une seconde période.

Terminons cette revue en citant encore brièvement les expériences de Gluzinski et de Cushny et Mathews qui ont confirmés les résultats que nous venons d'exposer sans rien y ajouter de nouveau.

Les expériences des auteurs anglais ont été faites à l'aide de l'appareil bien connu de Williams: ils notent expressément que sous l'influence de la sparteine, la systole ventriculaire est incomplète et la diastole fortement allongée. Le rythme cardiaque s'est toujours ralenti: dans un de leurs essais il est tombé par exemple, au bout de cinquante minutes, à la moitié du rythme initial.

## B. *Cœur des mammifères*

Nous n'avons pas trouvé dans la bibliographie d'essais concernant l'action de la spartéine sur le cœur isolé des mammifères. Tous les auteurs se sont bornés à étudier l'influence que ce sel exerce sur la pression sanguine des animaux préalablement anesthésiés.

Laborde et Legris communiquent un graphique mettant en évidence l'action qu'exerce 1 centigr. de sulfate de spartéine sur la pression sanguine d'un chien de forte taille et d'un poids de 17 kilogr. On y voit un ralentissement notable des pulsations ainsi qu'une augmentation de leur amplitude. Les pulsations du bout périphérique de la carotide accusent les mêmes phenomènes. La hauteur de la pression sanguine n'est pas indiquee, elle n'avait pas, d'après Laborde, subi de changements appréciables. Des injections reitérées (le nombre n'est pas indiqué) toujours de la même dose de 1 centigr. auraient été chaque fois suivies des mêmes effets, mais ceux-ci se seraient néanmoins progressivement atténués à mesure qu'on renouvelait les essais.

L'interrogation de l'etat d'excitabilité du pneumogastrique n'aurait pas subi de notables modifications en moins. On ne trouve cependant pas d'indication sur le degré d'excitabilité du nerf avant l'expérience. On n'est pas renseigné non plus sur la durée de celle-ci, ni sur la hauteur de la pression sanguine et l'état général de l'animal à la fin des essais.

Garand communique deux observations faites chacune sur un chien curarisé et soumis à la respiration artificielle. Un sphygmoscope a été placé dans l'artère crurale. L'auteur s'est particulièrement préoccupé d'examiner l'état de l'excitabilité du pneumogastrique (préalablement sectionné) sous l'influence d'injections intra-veineuses de sulfate de spartéine.

Le premier chien a reçu 1 centigr., le deuxième 10 centigr. de poison. Dans aucune des deux expériences, l'excitation du pneumogastrique, même avec les plus forts courants électriques, n'a produit l'arrêt du cœur en diastole, mais on a cependant toujours noté un ralentissement du pouls. Malheureusement le degré d'excitabilité du pneumogastrique au début des deux expériences n'a pas été noté. Consécutivement à l'injection, l'auteur a toujours noté une accélération considérable des pulsations cardiaques qui a duré, dans un cas, à peu près deux heures. La pression sanguine a augmenté légèrement immédiatement après l'injection, mais elle a été toujours très basse à la fin de l'expérience. De même l'amplitude des pulsations a accusé un abaissement progressif.

Voici le résumé des observations de l'auteur.

1° Avec des doses faibles, inférieures à 0,05 accélération du rythme. Pas de variations de pression ni d'excitabilité du pneumogastrique.

2° Avec des hautes doses, de 0,05 à 0,1: Accélération, puis ralentissement avec baisse de la pression. Les pneumogastriques sont moins excitables.

3° A dose massive 0,15. Ralentissement primitif avec chute graduelle de la pression. Inexcitabilité presque complète des pneumogastriques.

4° Dans tous ces cas, augmentation de la colonne mercurielle correspondant aux battements du cœur.

Gluzinski a constaté des effets analogues sur des chiens curarisés. Il a en outre mis en évidence le fait intéressant que sous l'influence de faibles doses de spartéine, la diminution de l'excitabilité du pneumogastrique est précédé d'une période pendant laquelle elle est augmentée.

Masius, sur des chiens anesthésiés par la morphine, a observé également à la suite d'injections répétées de 10 centigr. de spartéine une accélération initiale notable des pulsations avec diminution très forte de l'excitabilité du pneumogastrique sans variation appréciable de la pression.

Cushny et Mathews ont injecté à des lapins narcotisés avec 3 gr. d'uréthane appliqués par voie gastro-intestinale) des doses variées de spartéine (5 à 50 milligrammes), et ont toujours observé une augmentation fugitive suivie d'une baisse progressive de la pression sanguine et un ralentissement du pouls accompagné d'une augmentation de son amplitude.

Nous terminerons en citant les expériences très complètes et précises faites par Bulteau sur le chien chloralose et sur l'homme sain. Bulteau a toujours procédé sur le chien de la manière suivante : « L'animal était chloralosé et on entretenait la respiration artificielle. On enregistrait la pression artérielle au moyen du manomètre métallique inscripteur de Marey. Dans un certain nombre d'expériences on a inscrit en même temps les variations du volume du rein par le système des ballons conjugués, et la pression intraventriculaire par une sonde cardiaque construite sur le modèle de celle de Chauveau et Marey, et mise en rapport avec un tambour inscripteur ; cette sonde est introduite dans le ventricule droit ».

Voici la description de quelques expériences caractéristiques de Bulteau :

Expérience I. — Chien de 8 kg.: 1° Injection d'une solution à 1 % de sulfate de spartéine (½ centigr. par kg.). La pression de 14,5 monte instantanément à 15, puis retombe tout aussi vite à 8; en l'espace de 25 secondes elle est déjà remontée à 10,5 et au bout de 10 minutes elle est à 12.

2° 15 minutes après l'injection la pression était à 13,5. Nouvelle injection cette fois de 1 centigr. par kg. La pression de 13,5 monte à 14, mais retombe

à 7 et remonte assez lentement à 10. Elle est encore à 10 au bout de 10 minutes, et, 15 minutes après l'injection, la pression est à 9.

3e A ce moment, on injecte 1 centigr. de spartéine en tout. La pression monte momentanément à 9,3 et, sans subir cette fois d'abaissement, elle se maintient entre 8,5 et 8,7.

4e Comme on voit que la pression ne subit que peu de modifications, on répète 2 centigr. par kg.; on voit se reproduire les mêmes phases décrites plus haut, c'est-à-dire que la pression de 8,7 monte à 11,5 puis baisse rapidement, de sorte qu'au bout de 5 minutes elle est à 5,5 encore à ce chiffre.

Voici une expérience du même type, sauf la chute brusque.

Expérience II. — Chien de 5 kg.: 1e injection de ½ centigr. par kg. La pression artérielle de 12,5 monte immédiatement après l'injection à 13,5, retombe momentanément à 8, mais se relève aussitôt à 11,5, s'y maintient pendant environ 8 minutes et, vers la 10e minute, est arrivée à 12,5.

2e 15 minutes après la première injection, on en fait une deuxième de 1 centigr. par kg. La pression de 12,5 monte à 13,5 puis retombe à 9,5 et se relève rapidement à 10,5. Après 10 minutes environ elle est à 10,5 et, au bout de 15 minutes, à 11,4.

Nombre de pulsations avant l'injection: 48 en 20 secondes.
Nombre de pulsations après l'injection: 32 en 20 secondes.

3e Nouvelle injection de 1 centigr. par kg. La pression monte à 12, retombe aussitôt à 8,5 et, 10 minutes après elle est à 10,5.

Ces expériences mettent nettement en évidence l'action dépressive de la spartéine sur la pression sanguine.

Si on examine les tracés du pouls intraventriculaire et du volume du rein, on constate une diminution de la pression intraventriculaire parallèlement à la diminution de la pression sanguine. Quant au volume du rein, il subit une brusque diminution au moment de l'ascension initiale et rigitive de la pression sanguine; puis il diminue encore lentement au moment où la pression fait une chute.

Bulteau attribue le ralentissement initial à un resserrement passager des vaisseaux, et la diminution progressive du volume, au fait que pendant l'abaissement de la pression sanguine, le rein reçoit moins de sang.

Comme les auteurs précédents, Bulteau note aussi comme phénomène constant après l'emploi du sulfate de spartéine un ralentissement notable du cœur et une augmentation des pulsations artérielles ainsi qu'une diminution progressive de l'excitabilité du pneumogastrique qui, après de fortes doses, se paralyse complètement.

Dans ses expériences sur l'homme, la méthode employée fut celle-ci. L'auteur compte le nombre de pulsations du sujet par minute, puis examine la tension artérielle au moyen de la méthode palpatoire de Basch-Riva-Rocci, puis procède à l'inscription des traces sphygmographiques en se servant dans ce but d'un oscillomètre de Pachon à un seul boisseau, modifié. Les oscillations ont été enregistrées sur le papier noirci au noir de fumée, tendu sur le cylindre dans le mouvement lent maximum, méthode pratique pour tous les tracés.

La technique consistait à mesurer les modifications subies par ce pouls sous différentes tensions, en prenant toujours pour point de repère des chiffres nettement soustraits à la pression maxima du chaque sujet, ou de part et d'autre de ses pressions sus-maximales. De même la prise des tracés a toujours été poursuivie jusqu'à un chiffre nettement inférieur à la pression minima.

« Cet ensemble de recherches, effectué avant l'injection sous-cutanée de sulfate de spartéine était renouvelé vingt minutes après, puis une heure après l'injection ».

En outre, le plus souvent qu'il lui fut possible, l'auteur a pris aux mêmes intervalles de temps des électro-cardiogrammes.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1° A la dose forte 0,4 –0,5 gr. la spartéine ne modifie pas le nombre des pulsations ; en revanche il se produit une diminution constante (de 1—1½ centimètres de mercure) de la pression différentielle au détriment de la pression maxima qui s'abaisse, la minima ne se modifiant pas. De plus les oscillations supra-maximales s'atténuent et l'indice oscillométrique accuse un abaissement parfois très sensible. Le tracé électrocardiographique n'est changé en aucune façon.

2° A la dose moyenne de 0,15 les effets sont exactement calqués sur les précédents, mais sont toutefois moins accentués.

3° A la dose faible de 0,05 les résultats sont trop peu sensibles et trop peu constants pour permettre de conclure à une action réelle de la spartéine sur le cœur d'un homme sain à ces faibles doses

L'abaissement de la pression maxima, sans modifications de la minima, provoqué par la spartéine dans les expériences de Bulteau sur l'homme sain démontrent d'une manière certaine que cet alcaloïde exerce une action dépressive sur la force contractile du myocarde.

Si on compare les effets de la spartéine, tels qu'ils ont été mis en évidence par les travaux que nous venons de résumer, avec ceux qu'on observe dans les mêmes conditions expérimentales en employant la digitale, on constate qu'il existe une profonde différence entre les actions que ces deux substances exercent sur le cœur et sa circulation. En effet :

1) La digitale augmente le tonus du myocarde, augmentation qui trouve son expression ultime dans l'arrêt du cœur en systole, c'est-à-dire en état d'hypertonie maximale.

2) La digitale excite le pneumogastrique. Cette excitation s'exerce en partie sur l'origine du nerf dans le bulbe, en partie sur ses terminaisons dans le cœur. Jamais, même à un stade avancé de l'intoxication, la digitale ne paralyse le pneumogastrique [1]).

3) La digitale élève toujours la pression sanguine en partie grâce à l'action stimulante qu'elle exerce sur la systole, et en partie aussi grâce à une action vasoconstrictive.

La spartéine par contre :

1° arrête le cœur en diastole. Aucun auteur n'a signalé d'arrêt en systole. L'action spécifique sur le tonus fait par conséquent défaut ;

2° paralyse très rapidement le pneumogastrique et quand elle l'excite le stade d'excitation est toujours fugitif ;

[1]) On sait en effet que la tachycardie qui se manifeste sous l'influence de doses toxiques de digitale n'est pas due, comme on le croyait autrefois, à une paralysie du pneumogastrique, mais à un réveil et une augmentation de l'excitabilité des centres automatiques tertiaires du ventricule, stimulés par le glycoside. Le pneumogastrique reste parfaitement excitable et continue à exercer son action modératrice sur les oreillettes jusqu'à l'arrêt du cœur.

3° abaisse d'après la plupart des auteurs la pression sanguine. Quand elle ne l'abaisse pas, elle la laisse à son niveau primitif. Les élévations de la pression sanguine constatées par quelques auteurs ont toujours été de courte durée. Par conséquent quels que puissent être les effets obtenus avec la spartéine en clinique, du point de vue de la pharmacologie expérimentale il est absolument illicite d'assimiler cet alcaloïde à la digitale.

# RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons pratiqué nos recherches personnelles sur des cœurs isolés de grenouilles et employé dans ce but des mâles de l'espèce Rana temporaria, d'un poids d'environ quarante grammes. Le cœur a toujours été préparé de la manière suivante : L'animal etant tué par destruction des centres nerveux, on sectionne le sternum pour mettre le cœur à nu, puis on déchire le péricarde et on fixe un fil de soie à l'extrême pointe du ventricule. Une ligature, placée à bonne distance du sinus, fermant la veine cave, l'aorte est incisée, une canule, introduite par l'ouverture, poussée à travers les valvules sigmoïdes jusqu'au ventricule, puis fixée solidement. Enfin le cœur détaché de l'animal et la canule sont placés dans une chambre humide à travers laquelle circule un courant d'oxygène, et le fil relié à un levier inscripteur très léger. Ce dispositif, qui permet de conserver intactes les propriétés vitales du cœur pendant une journée au moins, est visible sur la fig. 1.

Le volume du liquide contenu dans la canule a toujours été dans tous nos essais de 0.5 ccm. Le liquide, une solution de Ringer, n'est en contact direct qu'avec les parois du ventricule. Les valvules auriculo-ventriculaires doivent l'empêcher de pénétrer dans les oreillettes. Celles-ci battent par conséquent à vide, mais leurs contractions sont presque toujours suffisamment fortes pour marquer sur les tracés un accident précédent immédiatement la courbe de la contraction ventriculaire. Pour intoxiquer le cœur, on aspire le liquide de la canule au moyen d'une pipette et on le remplace par un volume égal de liquide de Ringer contenant le poison en dissolution. Il est très important de faire travailler le cœur toujours sous un même volume de liquide. Des changements de volume peuvent en effet, indépendamment de toute action toxique, provoquer des modifications dans la hauteur des systoles ventriculaires. Nous avons étudié séparément l'action de doses variables de spartéine sur chacune des quatre propriétés fondamentales du muscle cardiaque : la contractilité, l'excitabilité, la conductibilité et l'automatisme du cœur, c'est-à-dire son pouvoir de former lui-même ses excitations.

Les doses de poisons que nous avons employées ont varié entre 0.1 et 4 : 1000 de sulfate de spartéine dissout dans du liquide de Ringer et toujours appliqué au cœur dans un volume de 0,5 ccm. Les concentrations de 0.5 à 2 : 1000 ont été les plus fréquemment utilisées.

## Action du sulfate de spartéine sur la contractilité du muscle cardiaque

Les premiers effets du sulfate de spartéine sur la contractilité du muscle cardiaque se sont manifestés dans toutes nos expériences par une

diminution de la hauteur des systoles. Jamais nous n'avons vu celles-ci augmenter d'amplitude. L'action sur la contractilité se manifeste immédiatement après l'application du poison. Ces effets s'obtiennent en général avec des concentrations variant de 0.1 à 0.5 : 1000. Des concentrations inférieures à celles-ci n'ont pas eu d'action manifeste sur la contractilité. Dans la plupart des cas l'abaissement des systoles, d'abord progressif, cesse bientôt et il s'établit un état d'équilibre pendant lequel la hauteur des systoles reste à peu près constante. On peut faire durer cet état pendant plusieurs heures. Quelquefois la diminution initiale de la hauteur des contractions est suivie d'un relèvement partiel des systoles (fig. 2), comme si le muscle

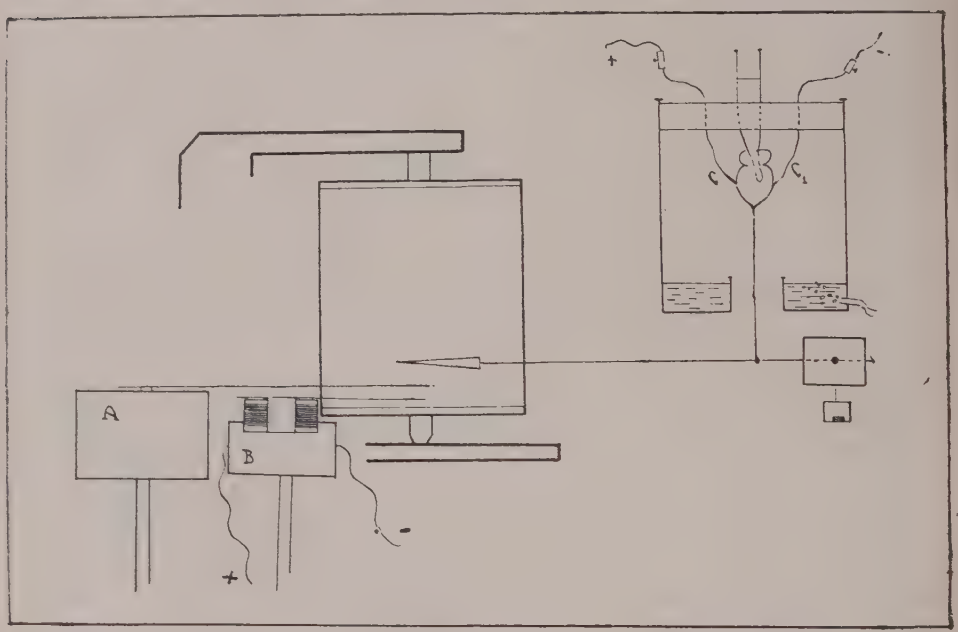



Fig. 1

A. Chronographe de Jaquet.
B. Signal électrique marquant le moment de l'excitation du cœur.
C. Electrodes en platine.

brusquement mis en contact avec le poison subissait d'abord un choc, dont il arrivait à se remettre peu à peu. Un autre fait intéressant se dégage de l'examen des courbes: c'est le raccourcissement que subit parfois la diastole. Ce phénomène est fréquent, mais pas constant. La fig. 6 à gauche, indique, par exemple, une diminution progressive des systoles sous l'influence de la sparteine, sans changement des diastoles. La systole et la diastole ont, par contre, diminué toutes deux dans de fortes proportions dans le tracé de la fig. 1. Ce raccourcissement de la diastole se retrouve fréquemment sous l'influence de poisons les plus divers et on l'interprète généralement comme l'indice d'une contracture résiduelle du myocarde. Il était, dans ces conditions, intéressant de rechercher, si, le cœur étant soumis à l'influence de

fortes doses de spartéine, cette contracture était susceptible de s'exagérer et de donner lieu, par conséquent, à un arrêt du cœur en systole, effet qui caractérise, comme on sait, l'action de la digitale sur le muscle cardiaque.

L'expérience instituée dans ce but a été négative. Nous avons soumis un cœur à l'action d'une solution de sulfate de spartéine à 4 : 1000 pendant 4 heures. Le cœur, rapidement arrêté en diastole, est resté dans cet état jusqu'à la fin de l'expérience.

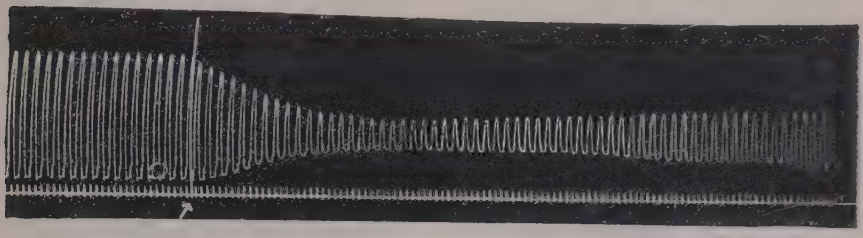


Fig. 2

**Influence de la spartéine sur la contractilité du myocarde.**
**Début de l'intoxication marqué par (↑) (Sp : 1 : 1000). Abaissement de la hauteur de la systole et raccourcissement de la diastole. Temps en secondes.**

L'action de la spartéine sur la contractilité est parfaitement réversible, même quand on fait agir sur le cœur pendant plusieurs heures des doses capables d'abolir entièrement et presque instantanément le pouvoir contractile du myocarde.

## Action du sulfate de spartéine sur l'excitabilité du muscle cardiaque

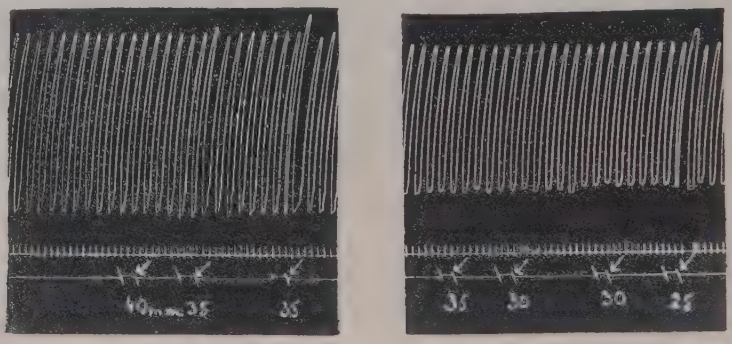
Pour mesurer l'excitabilité du cœur, nous avons appliqué au ventricule de fines électrodes de platine reliées à la spirale secondaire d'une bobine d'induction. Le courant primaire passait par un signal électrique indiquant sur les tracés le moment de la fermeture et de l'ouverture du courant. Nous n'avons employé, pour exciter le cœur, que des chocs d'induction de rupture, et toujours empêché les chocs de fermeture d'arriver au cœur, en mettant la bobine secondaire en court-circuit, au moment de la fermeture du courant primaire.

Voici le résultat d'une de nos expériences (voir fig. 3). Le seuil d'excitabilité du cœur exprimé par l'intensité la plus faible du courant de rupture susceptible de provoquer une extrasystole [1]) se trouve atteint quand les bobines de l'appareil d'induction ont entre elles une distance de 35 mm. Après l'application du sulfate de spartéine à 0.5 : 1000, le seuil d'excitabilité s'élève rapidement, et atteint 25 mm. Jamais nous n'avons observé d'abaissement du seuil sous l'influence de la spartéine. Quand on applique au cœur de fortes doses de poison, l'excitabilité, même pour les courants faradiques

[1]) Il faut naturellement exciter le cœur pendant la diastole, le muscle étant, comme l'a montré Marey, inexcitable pendant la systole.

les plus forts, disparaît complètement. Comme l'abolition de la contractilité, celle de l'excitation est également entièrement réversible, ainsi qu'il ressort de la fig. 7 où l'on voit l'excitabilité, qui avait disparu complètement sous l'influence d'une concentration de spartéine à 2 : 1000, revenir à son taux initial après le lavage du cœur.

Sous l'influence de faibles doses de spartéine l'excitabilité du cœur ne paraît diminuer que d'une manière intermittente. Tantôt, en effet, l'excitation liminaire initiale provoque une extrasystole du cœur empoisonné, tantôt elle reste sans effet.



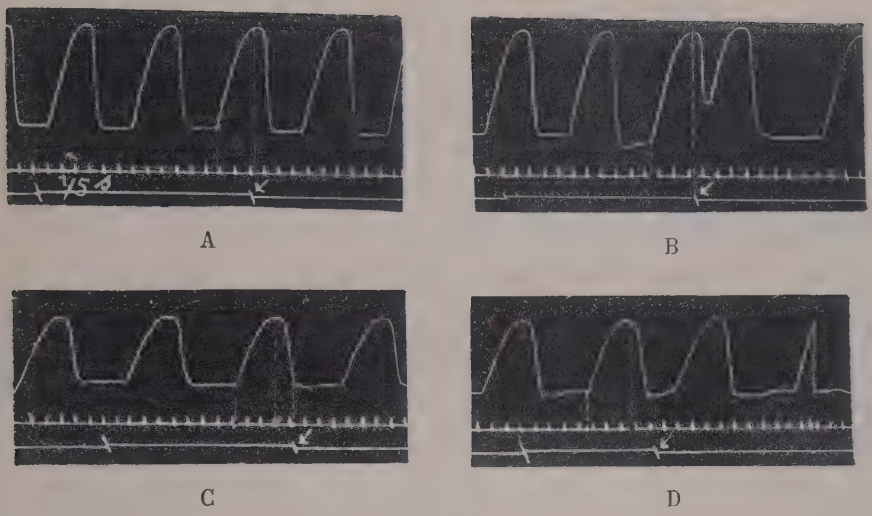
A Fig. 3 B

Influence de la spartéine sur l'excitabilité du myocarde,
Excitation par un choc d'induction de rupture (Moment marqué par ↑).
Le choc de fermeture est intercepté.
La distance des bobines en mire exprime le seuil de l'excitabilité.
A. Seuil avant l'intoxication 35 mm.
B. Après l'intoxication spartéine 0,5 : 1000) 25 mm.

L'étude des courbes de la fig. 4 prises à une grande vitesse du cylindre nous a donné la clef de ce phénomène:

On voit que l'efficacité de l'excitation dépend du moment où celle-ci vient de frapper le cœur spartéinisé. La courbe D montre l'effet d'une excitation qui atteint le cœur au début de la pause cardiaque. Cette excitation donne lieu à une extrasystole. Quand, par contre, le choc de rupture vient frapper le cœur à la fin de la diastole, il reste inefficace (voir courbe C.) Avant l'intoxication par la spartéine, le cœur réagissait à une excitation de même intensité tout au début de la diastole (courbe B), et il n'était inexcitable que pendant la systole (courbe A). L'action de petites doses de spartéine consiste par conséquent, à allonger la période pendant laquelle le cœur est réfractaire à toute excitation [1]). Sous l'influence de la spartéine la période réfractaire n'est pas limitée, comme chez le cœur normal, à la systole, mais s'étend sur toute la diastole. Dans l'expérience

[1]) Ce fait a déjà été signalé par de Christina dans un travail dont nous n'avons eu connaissance qu'après avoir terminé nos recherches (voir Journal de Physiologie, vol. 10, 1908).



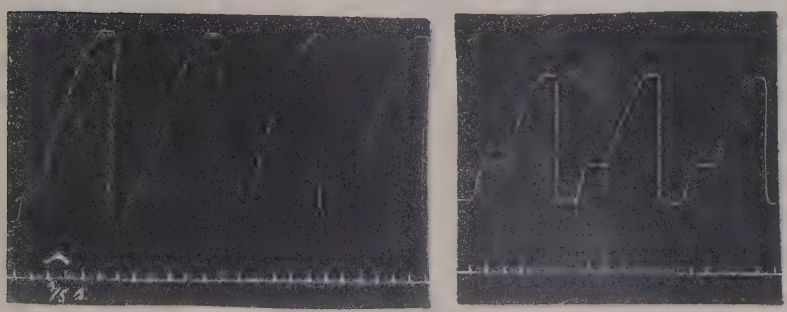
A B C D

Fig. 4

Allongement de la durée de la période réfractaire du cœur sous l'influence de la spartéine (sol. 1 : 1000). Temps en 1/5 de sec. Le moment de l'excitation par un choc d'induction de rupture est marqué par le signe. ↯

A. et B. : Cœur normal. Durée de la systole 5/10 de sec.
Durée de la période réfractaire 5/10 de sec.

C. et D. : Cœur spartéinisé (1 : 1000). Durée de la systole 6/10 de sec.
Durée de la période réfractaire 8/10 de sec.



A B

Fig. 5

Influence de la spartéine sur la conductibilité du muscle cardiaque. Temps de conduction entre l'oreillette et la ventricule : A avant l'intoxication 3/10 sec. ; B. après l'intoxication (sp. : 1 : 1000) 4/10 sec.

Fig. 6

Dédoublement du rythme sous l'influence de la spartéine. A l'endroit marqué par ⋕→ début de l'intoxication (spartéine 2 : 1000). Pendant la première minute le rythme est de 60 pulsations par minute. Puis il tombe à 30 par minute. Temps en 1 sec.

dont la fig. 4 donne la représentation graphique la période réfractaire, qui était de 5/10-6/10 de secondes avant l'intoxication, passe après celle-ci à 8/10-9/10 de secondes. Ce phénomène indique que les petites doses de spartéine n'amoindrissent pas la faculté du muscle cardiaque de réagir à une excitation électrique, mais diminuent simplement la vitesse avec laquelle cette faculté se régénère après avoir été abolie pendant la systole.

Sous l'influence de fortes doses de spartéine, la vitesse avec laquelle l'excitabilité se régénère diminue dans de telles proportions, que le temps qu'il lui faudrait pour redevenir optima excède la durée de la pause cardiaque et le seuil s'élève, par conséquent.

## Action du sulfate de spartéine sur la conductibilité du muscle cardiaque

La conductibilité du muscle cardiaque diminue toujours sous l'influence de la spartéine (voir fig. 4). On aperçoit très bien sur les courbes le début des contractions des oreillettes et celui des contractions du ventricule. En projetant sur l'abscisse les points correspondant au début de ces deux phénomènes, on peut mesurer par l'écart des deux lignes de projection le temps de conduction entre la contraction auriculaire et la contraction ventriculaire. Pour le cœur normal (courbe A), le temps de conduction est de 3/10 de sec., et il passe à 4/10 de sec. après l'intoxication par une solution de spartéine à 1 : 1000 (courbe B).

Avec des doses plus fortes de spartéine, 2 : 1000 par exemple, l'allongement du temps de conduction donne fréquemment lieu à un phénomène très intéressant, le dédoublement du rythme (fig. 6). Ce dédoublement est dû au fait que, sur deux impulsions envoyées par le sinus au ventricule, une seulement est capable d'atteindre celui-ci. On voit par conséquent les oreillettes continuer à battre dans le rythme initial, alors que le ventricule se contracte avec une fréquence qui est exactement égale à la moitié de la fréquence du début.

## Action du sulfate de spartéine sur la formation des excitations au sinus.

Le rythme cardiaque se ralentit toujours sous l'influence de la spartéine, ce qui indique que cet alcaloïde exerce une action dépressive sur la formation des excitations émanant du sinus. Dans nos expériences, cet effet s'est toujours manifesté moins promptement que les effets de la spartéine sur les autres propriétés du muscle cardiaque.

C'est ainsi que l'on voit fréquemment une dose de spartéine capable d'abaisser nettement la hauteur des systoles dès le début de l'intoxication, n'agir que quelques minutes après sur la formation des excitations et diminuer la fréquence du rythme. Sur la fig. 1, on n'aperçoit, par ex., aucun

A

B

Fig. 7

Influence de la spartéine sur la formation des excitations au sinus. La spartéine en solution à 2 : 1000 est appliquée directement sur celui-ci.
A: Rythme cardiaque avant l'intoxication 55 p. min.
B: Rythme après l'intoxication 45 p. min. Temps en 1/5 de sec.

changement dans le rythme cardiaque, malgré l'application d'une dose relativement élevée de poison. Ce fait s'explique certainement par notre dispositif expérimental, qui oblige la spartéine à entrer d'abord en contact avec le ventricule, et ne lui permet d'atteindre le sinus que par diffusion. Quand on applique, par contre, la spartéine directement sur le sinus, le ralentissement du rythme se manifeste beaucoup plus promptement. La présence du cœur dans la chambre humide rendant cette expérience difficile à exécuter, nous l'avons réalisée au moyen d'un autre dispositif expérimental que voici : Le cœur étant placé sur une petite plaque métallique et battant à vide sans canule (ce qui n'a pas d'importance, vu la brièveté de l'expérience), et les battements étant enregistrés au moyen d'un levier placé directement sur le ventricule, nous avons placé sur le sinus un minuscule carré de papier filtre, imprégné d'une solution de spartéine à 2 : 1000, et nous avons vu, quelques secondes après, les battements du cœur se ralentir. La fig. 7 donne le résultat d'une de nos expériences. On voit les battements, qui, avant l'intoxication, avaient une fréquence de 55 par minute, passer, après quelques secondes d'intoxication du sinus par la spartéine, à 45 pulsations par minute.

Sous l'influence de fortes doses de spartéine (3-4 : 1000) le ralentissement peut atteindre de telles proportions, qu'on assiste à l'arrêt du cœur total en diastole.

## Toxicité relative du sulfate de spartéine pour les quatre propriétés fondamentales du muscle cardiaque

Pour résoudre cette question, nous avons étudié simultanément, sur un seul organe, l'influence de doses croissantes de spartéine sur les quatre propriétés du muscle cardiaque. En procédant de la sorte, nous avons constaté que les plus petites doses susceptibles de produire une modification quelconque dans l'état du cœur agissaient toujours simultanément sur la contractilité, l'excitabilité, la conductibilité et l'automatisme du cœur.

La résistance des quatre propriétés du muscle à l'intoxication est cependant inégale. Ce fait apparaît quand on soumet le cœur à l'action de fortes doses de spartéine. On observe alors fréquemment des arrêts du cœur en diastole, les oreillettes continuant à battre. Ce phénomène peut durer longtemps, une heure et plus. Le rythme des oreillettes ne tarde naturellement pas à se ralentir, mais sa persistance indique que la formation des excitations résiste plus longtemps à l'action dépressive de la spartéine que les autres propriétés du muscle cardiaque. Ce phénomène indique d'ailleurs aussi que la contractibilité des oreillettes est relativement moins atteinte par le poison que celle du ventricule.

Pourquoi, le sinus continuant à envoyer des impulsions au ventricule, celui-ci arrête-t-il en diastole? Deux hypothèses peuvent être envisagées :

1° Le cœur s'arrête, par ce que les impulsions émanant du sinus ne lui parviennent plus. Il s'agirait donc, dans ce cas, d'un arrêt du cœur par trouble de la conductibilité, avec conservation possible de l'excitabilité et de la contractilité. Le poison serait par conséquent, dans ce cas, relativement plus toxique pour la conductibilité que pour les deux autres propriétés du muscle.

2° Le cœur s'arrête, parce que sa contractilité est abolie.

Le premier cas s'observe fréquemment sous l'influence des poisons les plus divers. C'est ainsi que le cœur s'arrête, par ex., en diastole, tout en conservant ses propriétés d'excitabilité et de contractilité, sous l'influence du chloroforme, de la morphine, de la strychnine, de la muscarine, etc. Il s'arrête, par contre, par paralysie primaire du muscle, sous l'influence de l'alcool éthylique, du glycocolate de soude, de la paracodine, etc. Pick et Fröhlich [1]) ont prouvé récemment, d'une manière élégante, que l'arrêt du cœur par les substances du premier groupe était réellement provoqué par un trouble primaire de la conductibilité. Ils ont montré, en effet, que les concentrations limites de ces corps, susceptibles, en agissant sur le cœur total, d'arrêter le ventricule en diastole, restent sans effet quand on les fait agir sur le ventricule séparé des oreillettes par une ligature placée au sillon atrio-ventriculaire et battant automatiquement sous l'impulsion des centres automatiques tertiaires, dont l'action se réveille, comme on agit, après une pareille ligature. Une méthode plus simple pour mettre en évidence le même phénomène consiste à exciter mécaniquement ou électriquement le ventricule arrêté en diastole. Si le ventricule réagit dans ces conditions à l'excitation, on est forcé d'admettre qu'on se trouve en présence d'un arrêt du cœur par paralysie de la conduction.

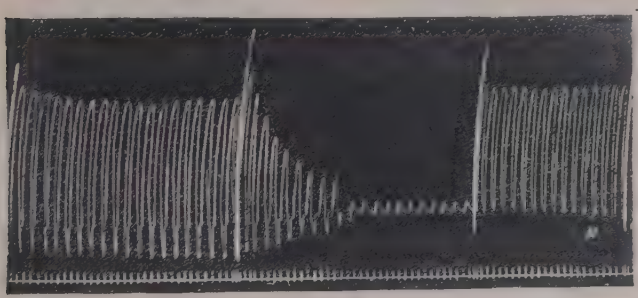
Ces deux méthodes appliquées à la recherche de la cause de l'arrêt du cœur en diastole par la spartéine, nous ont montré que cet alcaloïde appartient au deuxième groupe sus-nommé, comprenant les substances arrêtant

[1]) Archiv für exp. Pathologie und Pharmacologie, 1915.

le cœur par paralysie de son excitabilité et de sa contractilité. Il est facile de s'en rendre compte en examinant la fig. 8, qui représente un arrêt brusque du cœur en diastole, les oreillettes continuant à battre. (La persistance des contractions auriculaires se manifeste sur le tracé du milieu de la fig. 7, par des accidents très faibles, mais cependant reconnaissables). On remar-

Fig. 8

Arrêt du cœur et perte de l'excitabilité du muscle sous l'influence de la spartéine (2 : 1000) (⇑ sur). Dispositif d'excitation voir fig. 3. Fo signifie excitation par un courant faradique, l'écartement des bobines était à 0. En ⇑ sur L lavage du cœur. Restitution complète de l'excitabilité.



A

B

Fig. 9

A. Arrêt du ventricule, les oreillettes continuant à battre, par une solution de spartéine à 2 : 1000.

B. Action de la même solution sur le ventricule séparé des oreillettes par une ligature au sillon atrio-ventriculaire et battant spontanément.

Temps en secondes.

que, que l'arrêt du cœur coïncide avec une disparition rapide et complète de l'excitabilité et de la contractilité du myocarde.

Nous avons également répété l'expérience de Fröhlich et Pick. La fig. 9 donne le résultat d'un essai de ce genre.

La courbe A représente un arrêt du cœur en diastole, les oreillettes continuant à battre. Les battements des oreillettes se voient très nettement sur la figure. Cet arrêt du cœur est obtenu avec une concentration de spartéine à 2 : 1000; des concentrations plus faibles sont incapables de le provoquer, ainsi que nous nous en sommes assuré. La concentration de 2 : 1000 représente donc la concentration limite susceptible, en agissant sur le cœur total, d'arrêter le ventricule en diastole. Après le lavage du cœur, celui-ci revient à son état primitif; on pose alors une ligature au sillon atrio-ventriculaire à la suite de laquelle le ventricule s'arrête tout d'abord, pour recommencer à battre spontanément au bout d'une dizaine de minutes. On fait alors agir, sur ce ventricule battant automatiquement, de la même solution de spartéine qu'auparavant, et on assiste alors au même phénomène d'arrêt rapide du cœur en diastole, précédé d'une diminution progressive de la hauteur des systoles (courbe B).

La spartéine se place donc parmi les dépresseurs les plus actifs de la contractilité et de l'excitabilité du myocarde.

## Action du sulfate de spartéine sur le cœur fatigué

Jusqu'à présent, dans aucune de nos expériences, nous n'avons pu mettre en évidence une action stimulante quelconque de la spartéine sur le muscle cardiaque normal et en activité optima. Il était nécessaire de rechercher également quelle serait l'influence de la spartéine sur un cœur altéré.

On sait en effet que certains excitants cardiaques, comme le camphre par exemple, n'exercent pleinement leur action stimulante que sur des muscles en état de dépression et influencent très peu les muscles normaux. Parfois ils exercent même sur ceux-ci une action primairement dépressive.

Nous avons fait par conséquent l'expérience suivante: Sur un cœur fraîchement préparé, nous avons déterminé la concentration limite de spartéine susceptible de provoquer un léger abaissement des systoles, puis nous avons lavé le cœur et nous l'avons fait battre pendant deux heures, la canule ne contenant que du liquide de Ringer. Au bout de ce temps, la hauteur des systoles avait nettement diminué, les oreillettes étaient gonflées de liquide, indice d'une insuffisance de valvuves, c'est-à-dire d'un relâchement musculaire dû à la fatigue.

Nous avons alors fait agir sur ce cœur fatigué la même solution de spartéine qu'auparavant, et nous avons vu se manifester une action dépressive très rapide sur les quatre propriétés du muscle cardiaque, ainsi qu'il ressort de la fig. 10.

L'absence de toute action stimulante de la spartéine sur un cœur fatigué est encore démontrée par l'expérience suivante : Ayant eu affaire, par hasard, dans un de nos essais, à un cœur qui se fatiguait très vite mais se remettait tout aussi promptement chaque fois qu'on changeait le liquide de la canule. (Le changement de liquide était toujours suivi d'une augmentation de la hauteur des systoles, qui se faisait en escalier), nous avons fait agir sur ce cœur des doses croissantes de sulfate de spartéine, en commençant par les doses les plus faibles, et nous avons constaté les effets suivants :

En remplaçant le liquide de Ringer usagé par du liquide contenant de la spartéine en solution à 0.1 : 1000, le phénomène de l'escalier s'est produit comme auparavant. Avec une solution de 0.2 : 1000 le phénomène de l'escalier ne s'est plus produit, et les systoles ont conservé leur hauteur primitive. Avec une solution à 0.3 : 1000 la hauteur des systoles a nettement baissé. Ces faits indiquent que de très faibles concentrations de spartéine agissant sur un cœur fatigué, non seulement n'exerce pas

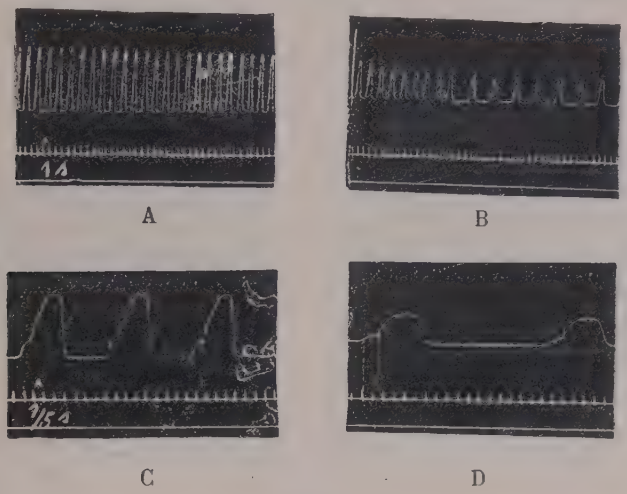


Fig. 10

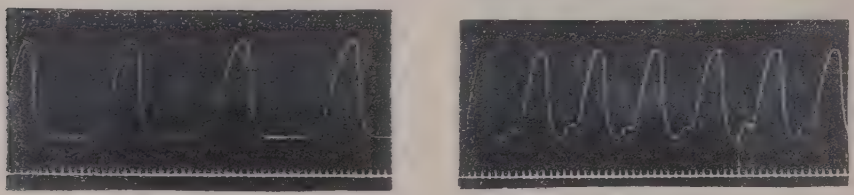
Influence de la spartéine 0,5 : 1000 sur le cœur fatigué.
A et C : Cœur avant l'intoxication.
B et D : Cœur après l'intoxication par une solution de spartéine à 0,5 : 1000.
En A et B le cylindre tourne à petite vitesse, en C et D à grande vitesse.

d'action stimulante sur le muscle cardiaque, mais peuvent encore contrarier les effets excitants provoqués par d'autres moyens (changement de liquide).

## De l'influence du rythme cardiaque sur la hauteur des systoles au cours de l'empoisonnement du cœur par la spartéine

On sait que le cœur est obligé de régénérer périodiquement, pendant la diastole, sa force contractile épuisée à la fin de la systole. Cette régénération se fait naturellement d'une manière d'autant plus complète que le cœur a plus de temps pour l'achever, c'est-à-dire que la diastole et la pause cardiaque ont une durée plus longue. La force contractile développée pendant la systole et mesurée par la hauteur de celle-ci est donc fonction du rythme cardiaque (loi de Bowditch). Dans ces conditions, il est évident que, si l'on fait agir sur le muscle cardiaque une substance diminuant, comme c'est le cas pour la spartéine, la vitesse de la régénération périodique de la

contractilité [1]) les effets délétères de cette action sur la hauteur des systoles pourront être compensés et masqués plus ou moins complètement par une diminution correspondante de la fréquence des battements du cœur. La spartéine ayant la propriété de ralentir le rythme cardiaque, cette compensation se produira nécessairement spontanément au cours de l'empoisonnement du cœur par l'alcaloïde. On peut démontrer la réalité de ce phénomène en agissant à l'encontre de la diminution de la fréquence du rythme du cœur empoisonné ce qu'on peut faire aisément en réchauffant isolément le sinus de l'organe. Nous avons réalisé cette expérience en appliquant sur le sinus la pointe d'un petit tube en métal de forme conique, à travers lequel circulait de l'eau chaude. La courbe A, fig. 10, représente l'effet d'une solution de spartéine à 1 : 1000 sur un cœur battant à la température de 10°. Le sinus étant rechauffé à 20°, le rythme s'accélère et, toutes choses étant



A Fig. 11 B

Influence du rythme cardiaque sur la hauteur des systoles au cours de l'empoisonnement du cœur par la spartéine (sol. à 1 : 1000).
Le rythme est accéléré (courbe B) par l'action de la chaleur sur le sinus qui est réchauffé à 20°. En A le cœur bat à la température de 10°.

égales par ailleurs, la hauteur des systoles s'abaisse notablement. (Courbe B.) Remarquons aussi sur les tracés l'action favorable du rythme lent et l'action défavorable du rythme rapide sur la conductibilité du myocarde.

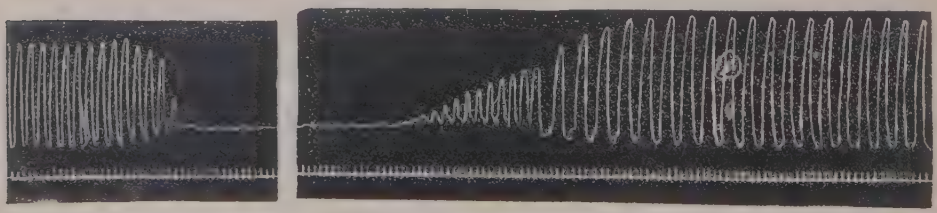


Fig. 12

Dédoublement du rythme sous l'influence d'une solution de spartéine à 2 : 1000. Accroissement de la hauteur des systoles. Temps en secondes.

---

[1]) La régénération périodique de l'excitabilité du cœur étant soumise, nous l'avons vu plus haut, à cette loi, celle-ci est nécessairement valable aussi pour les autres propriétés du muscle cardiaque.

La fig. 12 montre jusqu'à quel point l'action dépressive de la spartéine sur la contractilité est parfois compensée par un ralentissement considérable du rythme. Dans cet essai, le cœur soumis à l'action d'une solution de spartéine à 2 : 1000 et d'abord arrêté un instant (phénomène de choc fréquent) s'est bientôt remis à battre faiblement. Puis, brusquement, le rythme du ventricule est tombé à la moitié de la fréquence initiale, les oreillettes continuant à battre avec la même fréquence qu'au début [1]). Ce phénomène dû, nous l'avons vu plus haut, à un trouble de la conductibilité, a provoqué immédiatement un relèvement considérable des systoles qui ont même dépassé leur hauteur primitive.

Il est fort possible, que les auteurs qui, comme, par ex., Laborde, ont signalé une augmentation de l'amplitude du pouls sous l'influence de la spartéine ont été témoins d'un phénomène analogue. Pour l'observateur superficiel, il simule une action toni-cardiaque de la spartéine. En réalité il n'est que l'indice d'un effet négativement inotrope compensé par un effet négativement dromotrope de cet alcaloïde sur le cœur.

## RESUMÉ DE NOS OBSERVATIONS

1° Le sulfate de spartéine exerce sur le cœur isolé de la grenouille une action dépressive qui se manifeste par un ralentissement du rythme (dépression du sinus), et par une diminution de l'excitabilité, de la conductibilité et de la contractilité du myocarde.

Des quatre propriétés du muscle cardiaque, c'est la formation des excitations qui résiste le mieux à l'action de la spartéine.

Nous n'avons jamais observé aucune action stimulante de la spartéine sur le muscle cardiaque.

2° Les concentrations les plus faibles de sulfate de spartéine susceptible d'exercer une action sur le cœur ont varié dans nos expériences de 0.2 à 0.5 : 1000 (le volume du liquide étant toujours de 0.5 ccm).

3° En employant des concentrations plus fortes de poison, 1 à 3 :1000, on provoque soit : *a)* le dédoublement du rythme, qui résulte d'un effet dépressif de la spartéine sur la conductibilité, soit : *b)* un arrêt du cœur en diastole, les oreillettes continuant à battre. Cet arrêt résulte d'une paralysie du ventricule par la spartéine.

4° L'action dépressive de la spartéine est plus active sur le cœur fatigué que sur le cœur normal.

5° La spartéine augmente la durée de la période réfractaire du cœur.

## CONCLUSION

La spartéine n'exerce aucune action toni-cardiaque sur le cœur isolé de la grenouille.

[1]) Les contractions des oreillettes ne sont pas visibles sur les tracés.

*Vu*: Le Président de la thèse:
AMBARD.

*Vu*: Le Doyen de la Faculté:
WEISS.

*Vu et permis d'imprimer:*

Le Recteur de l'Académie de Strasbourg:
CHARLÉTY.

# BIBLIOGRAPHIE

Fick (J.) — Ueber die Wirkung des Sparteins auf den tierischen Organismus. Arch. für Experiment. Pathol. u. Pharmakol. Leipzig, 1873, I., 397—413.

Sée (G.) — Du sulfate de spartéine comme médicament dynamique et régulateur du cœur. Compt.-rend. Acad. d. sc. Paris, 1885, II., 1046—1048.

Laborde (V.) — Action physiologique de la spartéine. Prédominance de cette action sur le cœur. Compt.-rend. Soc. de Biol. Paris, 1885, 8 s, II., 689.

Laborde (V.) et Legris — La Spartéine — Etude physiologique et chimique. Arch. de Physiol. Norm. et pathol. Paris 1886, 3 s, VII., 346—366.

Legris (C. E. G.) — Du sulfate de spartéine comme médicament cardiaque et de l'infusion de fleurs de genêt comme diurétique. Thèse, Paris, 1886.

Griffe (G.) — Etude expérimentale sur l'action physiologique du sulfate de spartéine. Thèse, Nancy, 1886.

Garand (A.) — Contribution à l'étude du sulfate de spartéine, spécialement dans son action sur le cœur et la circulation. Thèse, Lyon, 1886.

Gluzinsky (W. A.) — Ueber die physiologische und klinische Wirkung des schwefelsauren Sparteins. Deutsches Arch. f. klin. Med. Leipzig, 1888—89, XLIV. 121—139.

Masius — Note sur l'action physiologique et sur l'action thérapeutique du sulfate de spartéine. Bull. Acad. roy. de Med. de Belgique. Bruxelles, 1887, 4 s, I., 318—237.

Cushny et Mathews — Arch. f. experim. Pathol. und Pharm., vol. XXXV, 1895, p. 129.

Bulteau (Henry) — De la spartéine en thérapeutique cardiaque. Thèse de Lille, 1921.